



PO/FR 2004 / 000729

REÇU	19 JUIL. 2004
OMPI	PCT

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

### COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le

25 MARS 2004

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

#### DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersbourg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr

BEST AVAILABLE COPY

26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

0 825 83 85 87

0,15 € TTC/min

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réservez à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE 24 MARS 2003

LEU 31 INPI TOULOUSE

0303568

N° D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

PAR L'INPI

24 MARS 2003

Vos références pour ce dossier  
(facultatif)

Confirmation d'un dépôt par télécopie

N° attribué par l'INPI à la télécopie.

2. NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

Demande de certificat d'utilité

Demande divisionnaire

Demande de brevet initiale

N°

Date

ou demande de certificat d'utilité initiale

N°

Date

Transformation d'une demande de  
brevet européen Demande de brevet initiale

N°

Date

3. TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Système galénique permettant le masquage du goût

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

0 825 83 85 87

N° 11354\*03

### REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

EPI

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 @ W / 030103

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE  
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

IOUALALEN Karim  
8, avenue du Coustou  
31650 Saint Orens de Gameville

4. DÉCLARATION DE PRIORITÉ  
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE  
LA DATE DE DÉPÔT D'UNE  
DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »

Personne morale

Personne physique

5. DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

Nom  
ou dénomination sociale

IOUALALEN

Prénoms

Karim

Forme juridique

N° SIREN

Code APE-NAF

Domicile  
ou  
siège

Rue

8, avenue du Coustou

Code postal et ville

13 165 0

Pays

France

Nationalité

Française

N° de téléphone (facultatif)

05 61 00 23 89

N° de télécopie (facultatif) 05 61 00 23 89

Adresse électronique (facultatif)

k.ioualalen@voila.fr

S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »

Remplir impérativement la 2<sup>me</sup> page

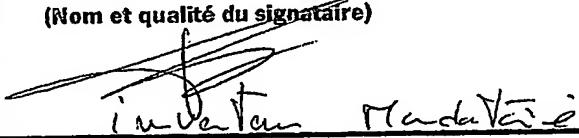
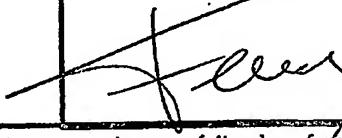
**BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**  
page 2/2

**BR2**

REMISE DES PIÈCES		Réervé à l'INPI
DATE		24 MARS 2003
LIEU		31 INPI TOULOUSE
N° D'ENREGISTREMENT		0303568
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		

DB 540 W / 210502

<b>6 MANDATAIRE (si y a lieu)</b>			
Nom		IDHALAÏEN	
Prénom		KARIM	
Cabinet ou Société			
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	8 AVENUE DU COUSTOU	
	Code postal et ville	31650 SAINT ORENS DE GAMEVILLE	
	Pays		
N° de téléphone (facultatif)		05.61.00.23.89	
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			
<b>7 INVENTEUR(S)</b>		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques	
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input checked="" type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt	
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Oui	
		<input type="checkbox"/> Non	
		Uniquement pour les personnes physiques	
		<input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)	
		<input type="checkbox"/> Obtenu antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG <input type="checkbox"/>	
<b>10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS</b>		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		1	
<b>11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b>		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI	
			

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**

Page suite N° 1.../1...

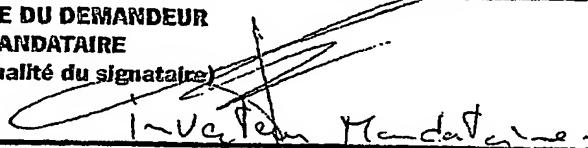
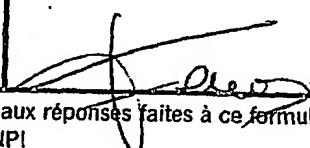


REMISE DES PIÈCES  
DATE **24 MARS 2003**  
LIEU **31 INPI TOULOUSE**  
N° D'ENREGISTREMENT **0303568**  
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

Réserve à l'INPI

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 829 0 W /210103

<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b>		
<b>4. DECLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		
Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> N°		
<b>5. DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)</b> <input type="checkbox"/> Personne morale <input checked="" type="checkbox"/> Personne physique		
Nom ou dénomination sociale <b>IOUALALEN</b> Prénoms <b>Karim</b> Forme juridique N° SIREN <input type="text"/> Code APE-NAF <input type="text"/>		
Domicile ou siège	Rue	8, avenue du Coustou
	Code postal et ville	<b>3116510</b> Saint Orens de Gameville
	Pays	<b>France</b>
Nationalité <b>Française</b>		
N° de téléphone (facultatif) <b>05 61 00 23 89</b>		
N° de télécopie (facultatif) <b>05 61 00 23 89</b>		
Adresse électronique (facultatif) <b>k.ioualalen@voila.fr</b>		
<b>5. DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)</b> <input type="checkbox"/> Personne morale <input checked="" type="checkbox"/> Personne physique		
Nom ou dénomination sociale <b>RAYNAL</b> Prénoms <b>Rosanne</b> Forme juridique N° SIREN <input type="text"/> Code APE-NAF <input type="text"/>		
Domicile ou siège	Rue	8, avenue du Coustou
	Code postal et ville	<b>3116510</b> Saint Orens de Gameville
	Pays	<b>France</b>
Nationalité <b>Française</b>		
N° de téléphone (facultatif) <b>05 61 00 23 89</b>		
N° de télécopie (facultatif) <b>05 61 00 23 89</b>		
Adresse électronique (facultatif) <b>rosanne.raynal@wanadoo.fr</b>		
<b>6. SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b>		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>
		

## Système galénique permettant le masquage du goût

### Champ de l'invention

5 L'invention concerne un nouveau système galénique permettant :

- le masquage du goût
- la stabilisation
- la modulation des propriétés de libération
- 10 - le masquage des effets d'irritabilité mucosale et la toxicité de certains principes actifs

### Le contexte

15 La voie d'administration thérapeutique la plus simple et la plus pratique reste la voie orale. En France, elle constitue 75 % des prises médicamenteuses (Pharmacie galénique, A. Le Hir – Editions Masson.). Les formes galéniques destinées à la voie orale se présentent essentiellement sous deux formes, liquides et sèches. Elles présentent l'énorme avantage de ne pas nécessiter d'acte médical lors de la prise. Cependant, elles se heurtent toujours au 20 problème récurrent de l'observance.

20 L'observance est un facteur capital dont dépend directement l'efficacité du traitement thérapeutique. L'observance, on parle aussi de bon usage du médicament, est définie comme étant l'action de suivre un traitement médicamenteux conformément aux indications de la 25 prescription : respect de la durée du traitement, du nombre et des horaires de prises. Pris à une dose ou une fréquence insuffisante, un médicament risque d'être inactif ou peu efficace. Dans le cas d'affections transitoires une mauvaise observance du traitement ne fait que reculer le moment de la guérison et entraîne des rechutes, parfois responsables de graves complications. Dans le cas de maladies chroniques, une mauvaise observance peut être responsable de 30 dommages irréversibles.

30 Les principales difficultés rencontrées lors de l'administration orale varient en fonction de la présentation.

- 35 - Pour les formes sèches, cachets, gélules, capsules, les inconvénients sont la déglutition et le goût. Certaines populations comme les personnes âgées, les enfants, certaines personnes présentant des troubles mentaux, doivent s'orienter vers la forme liquide..
- Pour les formes liquides, la prise est très facile mais cette forme se heurte toujours à un 40 problème non résolu de masquage du goût et d'instabilité de nombreux principes actifs en phase aqueuse.
- Enfin, existent également les problèmes d'irritabilité, de toxicité mucosale et de gastro-toxicité, rencontrés lors de la prise de certains médicaments comme les anti-inflammatoires.

### Etat de l'art antérieur

45 Comme le rappelle le document PCT/US99/27981 page2 ligne 4, les méthodes utilisées pour minimiser le mauvais goût sont variées, addition d'édulcorants, addition d'arômes, formulation effervescente et technologies d'enrobage. Seules les techniques d'enrobage tentent de masquer le goût alors que les autres approches essaient d'augmenter l'appétence de 50 la préparation.

Les techniques d'enrobage consistent à mettre en place une couche de composés isolants, de polymères ou de mélanges, autour du principe actif pour l'isoler du milieu externe. De nombreux composés polymériques, naturels ou de synthèse ont été utilisés pour la constitution de cette couche externe. On distingue principalement les dérivés de cellulose comme l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), l'éthylcellulose, les carboxyméthylcelluloses, l'hydroxypropylméthylcellulose phthalate ou les mélanges de ces produits. Cette technique a donné des résultats intéressants pour la modulation de la vitesse de libération mais l'homme de l'art sait que le masquage du goût n'est pas satisfaisant et la formulation dans l'eau reste instable dans le temps, ce qui est incompatible avec la préparation de formes aqueuses comme les sirops et les suspensions.

D'autres polymères ont été utilisés comme les dérivés de polyacrylates, les polymères amonio-méthacrylate ou le méthacrylate proposés par la société RÖHM, tel que décrit dans le document FR 2795962 et WO98/47493. De nombreux travaux ont été réalisés avec l'amidon et surtout les polycarbophiles et Carbopol comme décrit dans le brevet WO02/092106.

Ces techniques d'enrobage sont bien connues de l'homme de l'art. On peut distinguer les procédés d'enrobage physiques, basés sur la pulvérisation de la solution d'enrobage dans une turbine ou dans un lit fluidisé comme décrit dans les brevets WO 00/30617 et WO 02/092106 d'une part, et l'enrobage physicochimique basé sur la coacervation ou séparation de phases comme décrit dans le brevet US 3341416 d'autre part. Toutes ces techniques conduisent à la mise en place d'une ou plusieurs couches polymériques externes, recouvrant une particule centrale composée du principe actif pur ou d'un mélange sous forme de granulés de principe actif avec d'autres matériaux supports comme décrit dans le document EP1194125 de la société Programpharm.

Nous avons vu qu'il n'était pas possible de masquer le goût tout en conservant les propriétés d'absorption de la molécule initiale. La libération immédiate au niveau du tube digestif, est conditionnée par l'utilisation de polymère pH dépendant très sensible au pH supérieur à 7 de la cavité buccale, ce qui implique l'addition d'acide à la formulation finale.

Ces technologies d'enrobage présentent un certain nombre d'inconvénients :

- le masquage du goût n'est pas total et dans le cas de composés à forte amertume, le goût est encore trop désagréable
- les cinétiques de libération sont modifiées
- les particules d'enrobage ont une taille de quelques centaines de microns, et sont perceptibles lors de l'absorption. Dans ce cas leur rupture peut entraîner un mauvais goût.
- les procédés d'enrobage sont complexes, comportent de nombreuses étapes et ont un coût élevé
- ces technologies ne sont pas compatibles avec la préparation de sirops stables à long terme

Ces technologies ne sont donc pas encore pleinement satisfaisantes.

L'objectif de l'invention est de proposer un nouveau système galénique permettant :

- le masquage du goût
- la protection du principe actif
- la possibilité de modulation des propriétés de libération

- le masquage des effets d'irritabilité mucosale et de la toxicité de certains principes actifs
- la préparation de formes aqueuses à goût masqué stables et pH indépendantes.

5 De façon totalement inattendue nous avons découvert que des particules lipidiques solides à 37,5°C, préparées suivant le procédé décrit dans le brevet WO 99/65448, contenant un principe actif, permettent d'obtenir un masquage total du goût sans modifier les propriétés de libération et en présentant une très grande stabilité en formulation aqueuse même à pH élevé.

10 Ces particules sont caractérisées en ce qu'elles sont constituées par un mélange de composés hydrophobes insolubles dans l'eau, solides à température ambiante et totalement dépourvues de composés tensioactifs, de résidus de solvant et d'eau pouvant être à l'origine de réactions d'hydrolyse ou d'oxydation. Ces particules ont la capacité d'incorporer des composés de nature hydrophile, hydrophobe ou minérale.

15 En comparaison avec les techniques de fusion chaude, le procédé de la présente invention, ne fait pas intervenir d'agents émulsionnans ni de produits amphiphiles dans la composition, pour permettre une dispersion stable lors de la phase de solidification par refroidissement. Le 20 mélange des différents composants et des principes actifs constituant la composition à partir de laquelle seront obtenues les particules, est réalisé dans une première étape du procédé. Ce mélange est réalisé à chaud à 2°C ou 3 °C au dessus du point de fusion du composé présentant le point de fusion le plus élevé. L'homme de l'art sait qu'il est nécessaire d'appliquer un mode d'agitation approprié à la dispersion de tous les composants. Puis la formation des 25 gouttelettes de la composition est réalisée en dispersant la composition dans un gel préalablement porté à la même température, avec lequel elle est non miscible, et de viscosité suffisamment élevée pour figer la dispersion. Il est préférable d'injecter la composition au sein du gel, par exemple par un orifice situé à la base du réacteur. L'agitation qui doit être maintenue tout au long de l'injection a pour caractéristique de présenter une pale équipée 30 d'une ancre, destinée à disperser la composition et une deuxième pale axiale équipée d'une hélice tripale destinée à former les gouttelettes de dispersion de taille souhaitée. Cette dernière étape est extrêmement rapide puisque les gouttelettes sont obtenues au fur et à mesure de l'injection de la composition. L'agitation n'a pas besoin d'être maintenue car les gouttelettes 35 sont figées dans le gel. Dès la fin de l'injection, elles sont refroidies immédiatement sous la température de solidification puis lavées et récupérées sèches. L'homme de l'art sait qu'on peut aussi utiliser d'autres modes de dispersion comme la sonication ou les mélangeurs statiques.

40 Ce procédé est donc rapide et ne nécessite pas d'étape d'agitation longue et délicate. Il permet d'incorporer le principe actif à la composition dès la première phase de mélange des différents produits de la composition.

45 Parmi les agents gélifiants appropriés pour la formation des gels utilisés comme milieu de dispersion du procédé, on peut citer les polymères carboxyvinylques tels que les carbopol neutralisés par la soude, les carraghénanes, les épaississants et gélifiants polysaccharidiques comme les xanthanes, les gommes de guar et de caroube, les alginates, les dérivés de cellulose, les pectines, l'agar.

50 Les particules obtenues présentent une grande homogénéité de taille et peuvent être manipulées industriellement sans précaution particulière.

La phase de lavage est très importante car elle permet de ne pas avoir de résidus à la surface des particules, qui pourraient générer un goût désagréable. Les particules lavées sont ensuite récupérées par tamisage puis séchées.

5

Les compositions conformes à l'invention, sont constituées essentiellement de cires ou de mélanges de cires, végétales, animales ou minérales, d'huiles, non amphiphiles et de composés hydrophobes permettant d'ajuster le point de fusion et les propriétés physicochimiques comme la dureté. Elles peuvent contenir en outre des additifs huileux, pâteux ou solides, des ingrédients actifs liposolubles ou hydrosolubles. On peut utiliser des mélanges dont le point de fusion est compris entre 15°C et 75°C. Dans une forme particulière de l'invention on utilise une composition hydrophobe dont la température de fusion, après incorporation du principe actif, est comprise entre 30 et 45°C. Il convient de choisir une composition appropriée, compatible en terme de toxicité, de biocompatibilité, de non immunogénicité et de biodégradabilité avec l'absorption par voie orale ou, tout autre mode d'administration. Dans ce cas les composants seront choisis parmi les composants déjà utilisés pour l'administration par voie orale et de telle sorte que les particules formées conservent leurs propriétés d'incorporation, de masquage de goût et de stabilisation des composants actifs.

20

La composition contient des cires ou mélanges de cires choisies préférentiellement parmi :

- les triglycérides et dérivés
- l'huile de palme
- la cire de Carnauba
- la cire de Candellila
- la cire d'Alfa
- le beurre de cacao
- l'ozokérite
- les cires végétales comme la cire d'olivier, la cire de riz, la cire de jojoba hydrogénée ou les cires absolues de fleurs
- les cires d'abeilles et cires d'abeilles modifiées

Il est possible d'utiliser d'autres composés, comme les alcools gras de haut poids moléculaire, les acides gras préférentiellement linéaires et saturés pairs de C12 à C30, les esters d'acides et d'alcools à haut poids moléculaire notamment les esters des acides linéaires et saturés pairs de C14 à C20 et des alcools linéaires et saturés pairs de C14 à C32. Dans tous les cas le mélange obtenu doit être caractérisé par un point de fusion final compris entre 15°C et 75°C, par l'absence de composés tensioactifs, par un comportement hydrophobe et une non mouillabilité par l'eau. Outre les cires mentionnées ci-dessus, la composition selon l'invention peut contenir une huile ou un mélange choisis parmi :

- les huiles de silicones hydrophobes de viscosité comprise entre 5 et 9000 centistockes, les cyclométhicones
- les huiles organofluorées lipophiles
- le perhydrosqualène

45 D'autres composés huileux comme l'alcool oléique, la lanoline, l'huile de tournesol, l'huile de palme, l'huile d'olive, les acides gras et alcools gras peuvent être utilisés, mais le mélange huileux obtenu doit être caractérisé par un comportement hydrophobe, une absence de miscibilité avec l'eau et un point de fusion compris entre 15°C et 75 °C.

Il est en outre possible pour ajuster la consistance, d'introduire dans la composition des argiles ou leurs dispersions huileuses, des gommes de silicones phénylées, des amidons, des structurants des corps gras.

5 Les particules selon l'invention sont obtenues par mélange à chauffage modéré. Plus précisément ces compositions sont obtenues par un procédé caractérisé par le fait que l'on mélange à la température de fusion de la cire, la cire et l'huile jusqu'à obtenir un mélange caractérisé par une température de fusion inférieure à la température de fusion de la cire. Le rapport initial entre la cire et l'huile peut être modulé pour que la température de fusion du mélange final, soit inférieure à la température de dégradation du composé à incorporer, le plus sensible à la chaleur. Le mélange final doit être solide à température d'utilisation et présenter dans une de ces mises en forme préférentielles, un point de fusion de 37,5°C. Le mélange est ensuite refroidi sous agitation adaptée, à une température supérieure de 2°C ou 3°C à son point de fusion, pour permettre l'inclusion des actifs pharmaceutiques. Le mélange est alors mis en forme pour donner des particules sphériques hydrophobes appelées particules.

10 On peut ajouter à la matrice hydrophobe constituée par le mélange un certain nombre de composés comme des charges minérales permettant de moduler la densité et la plasticité. Parmi les composés minéraux on choisira de façon avantageuse le talc, le kaolin.

20 Selon une forme de réalisation préférée de l'invention, les particules ont une taille comprise entre 0,5 et 100 micromètres et contiennent, dissous ou dispersés dans leur matrice, des composants cosmétiques, pharmaceutiques, biotechnologiques. Selon cette forme de réalisation, le mélange peut contenir des composants tels que des huiles essentielles, des 25 arômes, des pigments, des charges, des colorants, des enzymes et coenzymes et d'autres substances actives. La capacité de chargement des particules peut s'étendre de 0,02 % à 75 % par rapport au poids de particules. L'homme de l'art sait que lorsqu'on effectue l'incorporation de ces composants dans les particules, il convient de choisir une composition lipidique appropriée de telle sorte que le procédé puisse être mis en oeuvre et que les 30 particules soient solides à la température d'utilisation avec une taille comprise de préférence entre 0,5 et 1500 micromètres et de préférence entre 0,5 et 100 microns.

35 Parmi les composants pouvant être incorporés dans les particules, on peut citer les vitamines ou provitamines A, B, C, D, E, PP et leurs esters, les caroténoïdes, les substances anti-radicalaires, les hydroxyacides, les antiseptiques, les molécules agissant sur la pigmentation, sur l'inflammation, les extraits biologiques. Les particules peuvent aussi contenir des conservateurs, des antioxydants, des colorants et pigments, des cellules et organites cellulaires. Enfin, ces particules peuvent contenir des composants pharmaceutiques destinés à 40 traiter des pathologies cutanées ou mucosales.

45 Dans cette description, le terme composant actif est utilisé pour désigner n'importe quelle substance thérapeutique active ou mélange, pouvant être avantageusement administrés à l'homme ou aux autres animaux pour diagnostiquer, soigner, réduire, traiter ou prévenir la maladie. A titre d'exemples, on peut citer les antibiotiques, les antifongiques, les antiparasitaires, les antipaludéens, les adsorbants, les hormones et dérivés, la nicotine, les antihistaminiques, les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, les agents antiallergiques, les antalgiques, les anesthésiques locaux, les antiviraux, les anticorps et molécules agissant sur le système immunitaire, les cytostatiques et anticancéreux, les antalgiques, les hypolipémiants, les vasodilatateurs, les vasoconstricteurs, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et de la phosphodiésterase, les dérivés nitrés et antiangoreux, les béta bloquants, les inhibiteurs calciques, les antidiurétiques et diurétiques, les bronchodilatateurs, les opiacés et dérivés, les barbituriques, les benzodiazépines, les 50

molécules agissant sur le système nerveux central, les acides nucléiques, les peptides, les composés anthracéniques, l'huile de paraffine, le polyéthylène glycol, les sels minéraux, les antispasmodiques, les antisécrétaires gastriques, les pansements gastriques argiles et polyvinylpyrrolidone, l'amidon. Cette liste exhaustive n'est en aucun cas limitative.

5      À la poudre sèche de particules, on peut ajouter des agents lubrifiants qui améliorent la fluidité des particules comme le talc, les amidons, les poudres de silice, les agents antistatiques. Bien entendu les particules de l'invention peuvent être mises en œuvre au sein de toute formulation galénique adéquate. Dans une mise en forme avantageuse de réalisation, 10     les particules de l'invention sont mises en œuvre aux sein de suspensions aqueuses, sirops et sachets. Enfin les particules peuvent être mises en œuvre au sein de formulations galéniques classiques du type capsules, gélules, granulés, poudres orales, poudres dispersibles, comprimés, comprimés hydrodispersibles et orodispersibles.

15     Selon un deuxième aspect de l'invention, nous avons découvert que les particules à goût masqué selon l'invention, peuvent être utilisées aussi pour l'administration par voie injectable et en particulier pour la préparation de formes à libération prolongée. Dans ce cas les particules selon l'invention, sont préparées pour avoir une taille comprise préférentiellement entre 0,5 et 5 µm. Il est préférable de les tamiser pour obtenir une 20     distribution de taille conforme avec le mode d'administration. Leur composition cireuse est choisie pour être conforme avec les nécessités de la voie injectable. Cette forme galénique permet d'éliminer les problèmes de toxicité rencontrés par les particules polymériques obtenues avec les procédés de polymérisation en émulsion, liés à l'utilisation des solvants et 25     des composés tensioactifs. Les particules selon l'invention permettent d'obtenir des taux de chargement en principe actif compris entre 0,10 et 2 grammes/gramme de matrice cireuse. L'homme de l'art sait que les technologies d'encapsulation ne permettent pas d'atteindre ces taux. Enfin la dégradation des particules n'entraîne pas de réaction inflammatoire comme on peut le rencontrer avec les particules injectables à base de polymère de polylactique- 30

Les exemples qui suivent ne sont pas limitatifs, ils servent seulement à illustrer l'invention. Par ailleurs, pour certains des exemples suivants, les tests de masquage de goût ont été réalisés auprès d'un échantillon de 10 individus. Les résultats sont exprimés selon l'échelle suivante :

35     - 1 : le goût du principe actif n'est pas détecté  
- 2 : le goût du principe actif est légèrement perçu  
- 3 : le goût du principe actif est détecté  
- 4 : le goût du principe actif est encore acceptable  
- 5 : le goût du principe actif n'est pas acceptable

### EXEMPLES

45     Exemple 1 : Particules contenant de l'érythromycine  
Exemple donné pour la fabrication de 120 g de particules contenant de l'érythromycine :

Composition :

- Huile de palme	80 g
- Acide oléique	5 g
- Acide stéarique	4 g

- Trilaurine	1 g
- Erythromycine	30 g

soit 120 g de particules sèches contiennent 30 g d'érythromycine

5 Mode opératoire :

Dans un récipient thermostaté, on porte le composé de plus haut point de fusion, 2°C au dessus de sa température de fusion, puis on ajoute progressivement les différents composés du point de fusion le plus élevé au moins élevé. La température du mélange est progressivement abaissée pour être maintenue 2°C à 3°C au dessus de la température de fusion du nouveau mélange obtenu. On ajoute en dernier l'érythromycine. La dispersion de ces composants dans la phase lipidique, est réalisée à l'aide d'un système d'agitation équipé d'un mobile en forme d'ancre à une vitesse de 200 tours/min. Lorsque le mélange est homogène, il est ajouté à 600 ml de gel aqueux à 0,2 % de carbopol Ultrez 10, neutralisé à pH 6,5 avec de la soude, préalablement porté à la même température que le mélange lipidique et contenu dans un réacteur équipé d'un système d'agitation à hélice tripale. Pendant l'addition de la composition, la vitesse d'agitation de l'hélice tripale est de 110 tours/min. L'agitation est maintenue pendant 30 secondes après la fin de l'addition de la composition, puis stoppée. La dispersion est alors refroidie à 15°C. Les particules sont récupérées par tamisage puis lavées à l'eau distillée puis par un mélange d'eau distillée à 15% d'éthanol, puis récupérées et séchées. Les particules ainsi obtenues ont une taille moyenne de 62 microns.

Le test de masquage de goût réalisé sur les particules ne donne aucune détection du principe actif. Sur les particules, après extraction, on réalise un dosage de l'érythromycine par HPLC. On obtient 29,3 d'érythromycine pour 100 g de matrice.

25 Exemple 2 : Préparation d'un sirop contenant des particules chargées en érythromycine

Avec un sirop de saccharose pharmaceutique, distribué par la société Cooper, dénommé Sirop Simple de composition :

- Saccharose	86,5 g
- Parahydroxybenzoate de méthyle sodique	0,15 g
- Parahydroxybenzoate de propyle sodique	0,03 g
- Eau purifiée	qsp 100 ml

35 A 250 ml de sirop, à température ambiante, on incorpore 20 g de particules chargées en érythromycine obtenues selon l'exemple 1, ce qui correspond à 5,86 g d'érythromycine. Le test de goût réalisé sur le sirop ne donne aucune détection du principe actif.

40 Exemple 3 : Préparation d'une poudre pour la voie orale hydrodispersible, contenant des particules chargées en érythromycine

Dans un mélangeur à poudre on place :

- Particules selon l'exemple 1	100 g
- Arôme	7 g
- Aspartame	3 g
- Gomme de xanthane	1 g
- Talc	1 g

50 Après mélange, le tout est réparti en sachet unitaire de 2,24 g contenant 500 mg d'érythromycine. La reprise par 50 ml d'eau permet de reconstituer une dispersion aqueuse de

l'antibiotique. Le test de goût réalisé sur la dispersion ne donne aucune détection du principe actif.

5 Exemple 4 : Particules contenant du paracétamol

Exemple donné pour la fabrication de 100 g de particules permettant de diminuer la gastrotoxicité du paracétamol :

10 Composition :

- huile de palme	40 g
- Acide oléique	30 g
- Acide stéarique	4,5 g
- Acide behénique	0,5 g
- Paracétamol	25 g

15 Le mode opératoire est identique à celui décrit dans l'exemple 1.

Le test de masquage de goût réalisé sur les particules ne donne aucune détection du principe actif.

20 Exemple 5 : Particules contenant de l'oxytétracycline

Exemple donné pour la préparation de 100 g particules injectables à libération contrôlée contenant de l'oxytétracycline :

25 Composition :

- Trilaurine	39 g
- Tricaprine	32 g
- Acide oléique	3 g
- Acide stéarique	1 g
- Oxytétracycline	25 g

30

Comme indiqué à l'exemple 1, les particules sont obtenues par la dispersion de la phase lipidique dans la phase aqueuse gélifiée sous agitation. La concentration en carbopol de la phase aqueuse est de 0,05 %. Pour diminuer la taille moyenne des particules à 1  $\mu$ m, l'agitation est réalisée à l'aide d'une tige à turboagitation axiale, à une vitesse de 300 tours/min. L'agitation est maintenue pendant 60 secondes après la fin de l'addition de la composition, puis stoppée. La dispersion est alors refroidie à 15°C. Les particules sont récupérées par tamisage puis lavées à l'eau distillée puis par un mélange d'eau distillée à 15% d'éthanol, puis récupérées et séchées. Les particules ainsi obtenues ont une taille moyenne de 1,2 microns.

40

45

50

## Revendications

5 1/ Système galénique, sous forme de particules lipidiques sphériques strictement hydrophobes contenant au moins un principe actif, permettant un masquage total du goût et caractérisé en ce que :

- la taille des particules est comprise entre 0,5 et 1500 microns
- la surface est totalement dépourvue de principe actif

10 - la composition est strictement dépourvue de composés tensioactifs et de traces de solvants.

15 2/ Système galénique selon la revendication 1, caractérisé en ce que les composés hydrophobes constituant les particules sont choisis parmi : les triglycérides et dérivés, l'huile de palme, la cire de Carnauba, la cire de Candellila, la cire d'Alfa, le beurre de cacao, les cires végétales, la cire de riz, la cire de jojoba hydrogénée ou les cires absolues de fleurs, les cires d'abeilles et cires d'abeilles modifiées, les alcools gras, les acides gras, les esters d'acides gras et d'alcools à haut poids moléculaire, les stérols comme le cholestérol et ses esters, les huiles végétales comme l'huile d'olive, l'huile d'arachide, les huiles de silicones hydrophobes, les cyclométhicones, la vaseline, l'huile de paraffine, la paraffine, les alcanes linéaires.

20 3/ Système galénique selon les revendications 1 et 2, caractérisé en ce que les particules présentent un point de fusion compris entre 15 et 50°C

25 3/ Système galénique selon les revendications 1 à 3 , caractérisé en ce qu'il contient au moins un principe actif pharmaceutique ou vétérinaire choisi parmi : les vitamines ou provitamines A, B, C, D, E, PP et leurs esters, les caroténoïdes, les substances anti-radicalaires, les hydroxyacides, les antiseptiques, les molécules agissant sur la pigmentation, sur l'inflammation, les extraits biologiques, les conservateurs, les antioxydants, les cellules et organites cellulaires, les antibiotiques, les antifongiques, les antiparasitaires, les antipaludéens, les antiviraux, les antimycosiques comme le butoconazole, le chlorphénésine, les hormones et dérivés, l'adrénaline et ses dérivés, la nicotine, les antihistaminiques, les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, les agents antiallergiques, les bronchodilatateurs, les corticoïdes, les antalgiques et antipyrétiques, paracétamol, ibuprofène, les composés salycilés, les antispasmodiques, les anesthésiques locaux, les anticorps et molécules agissant sur le système immunitaire, la cyclosporine, les cytostatiques et anticancéreux, les hypolipémiants, les vasodilatateurs, les vasoconstricteurs, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et de la phosphodiésterase, les dérivés nitrés et antiangoreux, les béta bloquants, les thrombolytiques, les inhibiteurs calciques, les antidiurétiques et diurétiques, les opiacés et dérivés, les barbituriques, les benzodiazépines, les molécules agissant sur le système nerveux central, les dopaminergiques, les antidiabétiques, les hyperglycémiants, les anticoagulants, les acides nucléiques et leurs analogues, les peptides, les composés anthracéniques, l'huile de paraffine, le polyéthylène glycol, les sels minéraux, les antispasmodiques, les antisécrétaires gastriques, les pansements gastriques, les argiles et polyvinylpyrrolidone, l'amidon, les édulcorants, les sels minéraux, les adsorbants.

40 4/ Système galénique selon la revendication 3 caractérisé en ce que l'antibiotique appartient à la famille des macrolides.

45

## Revendications

5 1/ Système galénique, sous forme de particules lipidiques sphériques strictement hydrophobes contenant au moins un principe actif, permettant un masquage total du goût et caractérisé en ce que :

- la taille des particules est comprise entre 0,5 et 1500 microns
- la surface est totalement dépourvue de principe actif

10 - la composition est strictement dépourvue de composés tensioactifs et de traces de solvants.

15 2/ Système galénique selon la revendication 1, caractérisé en ce que les composés hydrophobes constituant les particules sont choisis parmi : les triglycérides et dérivés, l'huile de palme, la cire de Carnauba, la cire de Candellila, la cire d'Alfa, le beurre de cacao, les cires végétales, la cire de riz, la cire de jojoba hydrogénée ou les cires absolues de fleurs, les cires d'abeilles et cires d'abeilles modifiées, les alcools gras, les acides gras, les esters d'acides gras et d'alcools à haut poids moléculaire, les stérols comme le cholestérol et ses esters, les huiles végétales comme l'huile d'olive, l'huile d'arachide, les huiles de silicones hydrophobes, les cyclométhicones, la vaseline, l'huile de paraffine, la paraffine, les alcanes linéaires.

20 3/ Système galénique selon les revendications 1 et 2, caractérisé en ce que les particules présentent un point de fusion compris entre 15 et 50°C

25 4/ Système galénique selon les revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il contient au moins un principe actif pharmaceutique ou vétérinaire choisi parmi : les vitamines ou provitamines A, B, C, D, E, PP et leurs esters, les caroténoïdes, les substances anti-radicalaires, les hydroxyacides, les antiseptiques, les molécules agissant sur la 30 pigmentation, sur l'inflammation, les extraits biologiques, les conservateurs, les antioxydants, les cellules et organites cellulaires, les antibiotiques, les antifongiques, les antiparasitaires, les antipaludéens, les antiviraux, les antimycosiques comme le butoconazole, le chlorphénésine, les hormones et dérivés, l'adrénaline et ses dérivés, la nicotine, les antihistaminiques, les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, les agents antiallergiques, les 35 bronchodilatateurs, les corticoïdes, les antalgiques et antipyrétiques, paracétamol, ibuprofène, les composés salycilés, les antispasmodiques, les anesthésiques locaux, les anticorps et molécules agissant sur le système immunitaire, la cyclosporine, les cytostatiques et anticancéreux, les hypolipémiants, les vasodilatateurs, les vasoconstricteurs, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et de la phosphodiésterase, les dérivés nitrés et antiangoreux, les béta bloquants, les thrombolytiques, les inhibiteurs calciques, les 40 antidiurétiques et diurétiques, les opiacés et dérivés, les barbituriques, les benzodiazépines, les molécules agissant sur le système nerveux central, les dopaminergiques, les antidiabétiques, les hyperglycémiants, les anticoagulants, les acides nucléiques et leurs analogues, les peptides, les composés anthracéniques, l'huile de paraffine, le polyéthylène glycol, les sels 45 minéraux, les antispasmodiques, les antisécrétaires gastriques, les pansements gastriques, les argiles et polyvinylpyrrolidone, l'amidon, les édulcorants, les sels minéraux, les adsorbants.

5/ Système galénique selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'antibiotique appartient à la famille des macrolides.

5/ Système galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que les principes actifs contenus sont stabilisés et protégés contre les réactions de dégradation.

5 6/ Système galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il permet de moduler la vitesse de libération des principes actifs contenus.

7/ Système galénique selon la revendication 1 à 6, caractérisé en ce que les particules ont une taille comprise entre 0,5 et 5 µm et peuvent être utilisées pour l'administration par voie injectable.

10 8/ Composition pharmaceutique ou vétérinaire sous forme de poudre orale, cachet, comprimé, capsule, gélule, gomme, liquide oral, gouttes, sirop, suspension, solution, solution injectable, caractérisée en ce qu'elle contient des particules selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.

15

6/ Système galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que les principes actifs contenus sont stabilisés et protégés contre les réactions de dégradation.

5 7/ Système galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il permet de moduler la vitesse de libération des principes actifs contenus.

10 8/ Système galénique selon l'une quelconque des revendications 6 à 7, caractérisé en ce que les particules ont une taille comprise entre 0,5 et 5  $\mu\text{m}$  et peuvent être utilisées pour l'administration par voie injectable.

15 9/ Composition pharmaceutique ou vétérinaire sous forme de poudre orale, cachet, comprimé, capsule, gélule, gomme, liquide oral, gouttes, sirop, suspension, solution, solution injectable, caractérisée en ce qu'elle contient des particules selon l'une quelconque des revendications 1 à 8.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**